

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THÈSE

N°

43

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CLOSTRE

Né le 2 avril 1912, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le - 9 MARS 1944 1944

LA SAPONINE DU GAÏAC
SON ACTION SUR LE MÉTABOLISME
DU CHOLESTÉROL

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1944

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **CLOSTRE.**

Prénom : **Pierre.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

CLOSTRE (Pierre). — La sapo-
nine du gaïac. Son action sur le
métabolisme du cholestérol. —
Paris, Jouve et Cie, édit., 1944,
in-8°, 48 p., 3 fig.

(*Th. méd. (Et.), Paris, 1944,*
N°)

2

CLOSTRE (Pierre). — La sapo-
nine du gaïac. Son action sur le
métabolisme du cholestérol. —
Paris, Jouve et Cie, édit., 1944,
in-8°, 48 p., 3 fig.

(*Th. méd. (Et.), Paris, 1944,*
N°)

3

CLOSTRE (Pierre). — La sapo-
nine du gaïac. Son action sur le
métabolisme du cholestérol. —
Paris, Jouve et Cie, édit., 1944,
in-8°, 48 p., 3 fig.

(*Th. méd. (Et.), Paris, 1944,*
N°)

4

CLOSTRE (Pierre). — La sapo-
nine du gaïac. Son action sur le
métabolisme du cholestérol. —
Paris, Jouve et Cie, édit., 1944,
in-8°, 48 p., 3 fig.

(*Th. méd. (Et.), Paris, 1944,*
N°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CLOSTRE

Né le 2 avril 1912, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1944

LA SAPONINE DU GAÏAC
SON ACTION SUR LE MÉTABOLISME
DU CHOLESTÉROL

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15 •

1944

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	N...
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	PASTEUR-VALLERY-
	RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRÉ.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	BROCQ.
	QUÉNU.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	N...
	N...
Clinique d'accouchements	PORTES.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	LEVEUF.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOEPER.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIÈRE.
Clinique de la tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique	DONZELOT.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance médico-sociale	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD (Etienne). Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CACHERA..... Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.). Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET... Obstétrique.
 DOGNON..... Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

GALLIARD.... Parasitologie.
 GARCIN..... Pathologie médicale.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET..... Physiologie.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE..... Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.

MM.

LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULÉ.....		GATELLIER...	
CHEVALLIER		de GAUDART	
LAROCHE Guy...		d'ALLAINES	
MOREAU		MOULONGUET	
SÉZARY		MOURE	

MM.	
ÉCALLE.....	Clinique obstétricale.
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME.....	Stomatologie.
N	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE

MONSIEUR LE DOCTEUR SORREL

MONSIEUR LE DOCTEUR TRÉMOLIÈRES

MONSIEUR LE DOCTEUR LEMELAND

MONSIEUR LE DOCTEUR WEISSENBACH

ET DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUÉRIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR DAMIENS

MONSIEUR LE PROFESSEUR COUTIÈRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PERROT

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELABY

AU DOCTEUR L. MARCERON

Médecin-chef de Service à la Maison de Saint-Lazare

*Qui nous a donné le sujet de cette thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici toute notre
reconnaissance.*

A MONSIEUR CERF DE MAUNY

Docteur ès Sciences
Assistant à la Faculté des Sciences

Dont les conseils nous ont été d'un si précieux secours pour mener à bien ce modeste travail.

LA SAPONINE DU GAÏAC

SON ACTION SUR LE MÉTABOLISME DU CHOLESTÉROL

CHAPITRE I

HISTORIQUE

C'est au début du xvi^e siècle que le bois de Gaïac fut rapporté de l'île Hispaniola, actuellement Haïti, par son gouverneur Gonzalve d'Oviedo.

Durant son séjour dans l'île il avait observé que les indigènes se servaient avec succès de la décoction de ce bois, dans une maladie qui sévissait à l'état endémique et qui ressemblait beaucoup à un mal terrible, apparu peu de temps avant en Europe, qu'un poète contemporain, Girolamo Frascator avait chanté en des vers d'un ardent lyrisme et auquel il avait donné son nom actuel de syphilis.

Il semble bien, en effet, que la grande vérole fut rapportée d'Amérique par les compagnons de Christophe Colomb. Ceux-ci se retrouvèrent quelques années plus tard, en 1492, au siège de Naples par les Français, également répartis dans les deux camps. Ils propagèrent ainsi équitablement le mal français aux assiégés, le mal de Naples aux autres.

La maladie s'étendit très rapidement et avec une telle gravité que beaucoup crurent à une matérialisation de la colère divine contre une époque dépravée.

Dès son apparition, un traitement lui fut opposé ; ce fut la médication mercurielle ; mais elle était à ce point pénible que Jean Fernel écrira plus tard dans son livre *De morbo gallico*, « ce genre de médication est si pénible que beaucoup de malades aiment mieux mourir du mal que de chercher la guérison dans un traitement si dangereux et si cruel » plus loin il décrit ainsi la stomatite mercurielle que les médecins de l'époque cherchaient à obtenir, comme test de l'efficacité du traitement : « la gorge s'ulcère, la langue, le palais et les gencives se gonflent, les dents s'ébranlent, la salive coule de la bouche sans interruption, fétide au delà de toute idée, et tellement envenimée, qu'à son contact les lèvres se corrodent et l'intérieur de la bouche s'ulcère... »

Dans de telles conditions, le succès était assuré à une thérapeutique, qui, bien que sévère par la diète qui l'accompagnait et que Jacques de Béthencourt qualifiait de véritable « Carême de pénitence » ne ressemblait que de très loin aux supplices imposés par le traitement mercuriel, faisant de celui-ci un véritable « enfer d'expiation ». Aussi la gloire de la nouvelle thérapeutique grandit-elle très rapidement, aidée en cela par la croyance que la sudation énergique provoquée par le médicament auquel on ajoutait souvent d'autres sudorifiques, tels que : Salsepareille, Squine et Sassafras, faisait « sortir le mal ».

Nous tenons de G. Solente que le premier qui

parlé de ce traitement nouveau serait un médecin de Charles Quint, Nicolas Poll, qui en 1517, écrit son *De cura morbi gallici per lignum guaiacum*. Puis Léonard Schmaus et Jean Manard écrivent eux aussi sur le bois de Gaïac.

Mais celui qui fit le plus pour sa renommée est sans conteste le chevalier Ulrich von Hütten. Atteint par une syphilis très grave qui faisait de son corps une immense plaie et sur laquelle onze traitements mercuriels étaient restés sans résultats, il expose dans son livre *De quoci medicina et morbo gallico liber* sa guérison obtenue par la décoction de bois de Gaïac, n'hésitant pas à écrire : « S'il faut rapporter à Dieu la somme des biens et des maux qui nous arrivent, que d'actions de grâces ne lui devons-nous pas, pour la faveur de nous avoir accordé le Gaïac. »

Le Gaïac atteint alors l'apogée de sa gloire, on le considère comme un bienfait céleste, et la vénération populaire lui donne le nom de Saint-Bois.

Les médecins eux-mêmes, émus par ce nouveau traitement à la portée de tous, ne peuvent rien contre sa popularité et après de vains efforts pour saper sa réputation, préférèrent composer avec lui en prétendant que pour avoir son plein succès le traitement par le bois de Gaïac devait être donné « rationnellement c'est-à-dire selon leur conseil » ce qui fait écrire à von Hütten : « je ne puis trop admirer cette assurance, lorsqu'il est bien constaté qu'il n'y eut jamais de médecin à Hispaniola, où de temps immémorial on administre le Gaïac ».

Enfin en 1597, un médecin d'Amiens Jean Fernel, déjà cité, soutiendra dans son livre *De morbo gallico* la grande efficacité du Gaïac dans le traitement de la syphilis ; il reconnaîtra en outre au nouveau médicament deux autres actions : une sur la cicatrisation des ulcères, l'autre sur la goutte ; il écrit : « il incise et rend plus délicées les matières épaisses, il déterge les viscosités, ouvre et rend libres les parties obstruées, provoque les sueurs et les urines, facilite l'expectoration..., il enlève à la bouche sa mauvaise odeur, guérit les obstructions du foie et de la rate ainsi que l'ictère, l'hydropisie et les autres maladies qui en procèdent. Il est d'un merveilleux secours dans l'angine bâtarde, la goutte des pieds et des mains et tout ce qui est rhumatisme... on comprend que des propriétés aussi merveilleuses aient fait donner par beaucoup d'auteurs au bois de Gaïac le nom de « Saint-Bois ». Cette action sur les humeurs et sur la goutte donnera au bois de Gaïac une nouvelle ère de prospérité car après Fernel son action antisiphilitique est discutée et il n'est plus guère employé contre cette maladie. Par contre, son action antigoutteuse s'affirme et vers la fin du ^{xviii}^e siècle et au début du ^{xix}^e il sera même considéré comme spécifique de cette affection.

Pour comprendre comment, un spécifique de la syphilis ait pu être utilisé contre la podagre, il faut se rappeler qu'à cette époque, l'origine vénérienne de la vérole était loin d'être universellement admise, mais que le rôle de Vénus dans la genèse des

misères gouteuses était par contre fort connu.

De plus, les douleurs de la syphilis et de la goutte, les déformations articulaires de l'une et de l'autre maladie se distinguaient peu entre elles et dans les illustrations du *Triomphe de Verolle* d'auteur inconnu, on ne voit que des éclopés, des boiteux, des infirmes aux jambes entourées d'épais bandages, la maladie, à ses origines, étant beaucoup plus riche en manifestations cutanées que de nos jours.

D'ailleurs le bois de Gaïac, puissant sudorifique devait logiquement être essayé, dans une maladie ou la sudation provoquée était considérée, par de notoires médecins comme le meilleur moyen de prévenir les accès gouteux. Le fameux chirurgien Pierre Desault dans sa *Dissertation sur la goutte*, en 1780, Villette dans ses *Conseils aux gouteux et rhumatisants*, de 1806, Van Swieten dans ses *Commentaires*, de 1764 soutinrent cette opinion.

Ce n'est que vers la fin de ce xviie siècle que la propriété antipodagrique devient très importante.

Pringle en préconise l'usage « dans les maladies produites par l'altération des humeurs lymphatiques » et dans la goutte en particulier.

Mais le champion du Gaïac spécifique de la goutte est Villette ; son élixir anti-gouteux est ainsi formulé :

Quinquina gris concassé.....	120 gr.
Fleurs de coquelicot.....	60 —
Sassafras râpé.....	30 —

Faire digérer le tout pendant 15 jours dans :

Rhum.....	2.500 gr.
-----------	-----------

On ajoute :

Résine de Gaïac pulvérisée..... 60 gr.

On fait encore digérer 15 jours et on ajoute :

Salsepareille..... 120 gr:

Sucre..... 2.500 gr.

Ce sirop se donnant par cuillerées à bouche de une à quatre par jour.

C'est au même auteur qu'est due l'observation suivante :

« En 1776, Mr. Emerigon, procureur du Roi, de la Justice Royale et au siège de l'Amirauté du Fort de Saint-Pierre de la Martinique écrivait en France, le 8 février au comte de Nozières, la lettre suivante à l'occasion de la maladie goutteuse et des avantages qu'il avait retiré, de l'élixir de Gaïac, contre cette cruelle maladie dont il était fort tourmenté :

« Cette maladie, dit-il, ne m'est point héréditaire ; j'en ressentis les premières atteintes en 1767, alors âgé de soixante-cinq ans. Des douleurs fréquentes qui circulaient aux mains, aux pieds et aux genoux en furent les précurseurs. Je n'y crus point, mais un accès caractérisé qui me survint en 1769 me démontra que j'étais réellement goutteux.

« Cet accès fut suivi de plusieurs autres, souvent plusieurs par année et toujours plus longs et plus violents. L'un et l'autre pied, les genoux et les mains furent attaquées, tantôt séparément, tantôt tous ensemble. Mon dernier accès en 1774 fut des plus cruels. L'attaque fut générale ; je souffris pendant plus de

deux mois des douleurs inexprimables ; des fomentations, cataplasmes de toutes espèces furent employés ; je n'en reçus aucun soulagement.

« On m'annonça qu'un vieux goutteux, perclus de tous les membres depuis plus de cinq ans avait été radicalement guéri par un remède qu'il tenait d'un caraïbe ; je vérifiai ce fait, et certain de cette guérison, je me hâtai d'user de ce remède. J'en éprouvai bientôt les effets salutaires. Ce n'était autre chose que l'infusion des fleurs, des feuilles, de l'écorce et de l'aubier de Gaïac dans du tafia. J'en recommençai l'usage en 1774 ; mes jambes qui restaient longtemps faibles et débiles après les accès, recouvrirent bientôt leur force et leur vigueur ; les nodus qui s'étaient formés sur presque toutes les jointures des pieds et des mains se dissipèrent : il ne resta plus que deux nodosités qui ne me gênent pas et qui diminuent journellement. Je ne sens plus ces douleurs errantes qui me tourmentaient et depuis environ quinze mois, je jouis d'un bien-être dont j'avais été privé pendant sept à huit années consécutives. »

Cette préparation resta sous le nom de « Remède des Caraïbes » dont Jamin Daviau nous donne ainsi la formule :

Résine de Gaïac	64 gr.
Tafia	1.500 gr.

à prendre le matin deux cuillères à bouche.

Bientôt cette action antigoutteuse n'était plus employée et la Gaïac disparaissait définitivement de la pharmacopée française en 1888.

Un tel oubli, après une telle gloire ont amené certains auteurs en particulier L. Marceron à réintroduire dans la thérapeutique le bois de Gaïac.

Désireux de faire des essais avec un produit injectable, il fut frappé de la rapidité avec laquelle il obtenait la cicatrisation des accidents tertiaires cutanés de la syphilis et il a cherché, le ou les éléments actifs de la drogue ; il en est arrivé à soupçonner la saponine, contenue dans la résine et le bois de Gaïac.

Afin d'avoir un produit d'activité toujours égale Cerf de Mauny isola du Gaïac une saponine cristallisée à propriétés physiques constantes et prépara des solutions huileuses injectables.

Le choix de l'excipient huileux était justifié pour deux raisons :

1^o l'extrême aptitude des saponines à s'hydrolyser ce qui rend les solutions aqueuses très instables ;

2^o l'excipient gras permet un passage ralenti de la saponine et permet l'introduction sans risques de doses fortes.

L'histoire des saponines est très courte : elles sont découvertes en 1715, par Hermbstadt; mais jusqu'à nos jours, elles restent très peu étudiées et quand elles le sont, les résultats obtenus sont souvent contradictoires.

Jusqu'en 1929, époque à laquelle Ludwig Köfler fit paraître à Vienne sa monographie « sur les propriétés chimiques, physiologiques et biologiques des

saponines », on considérait que les diverses saponines, même extraites de plantes différentes correspondaient à un même corps « la saponine », qui mal connu, était supposé avoir des propriétés physiques chimiques et physiologiques constantes et toujours identiques à elles-mêmes.

Ce n'est que depuis une douzaine d'années que cette opinion a été révisée et que les saponines sont considérées comme un groupe de glucosides qui, en dehors de propriétés générales inhérentes au groupe, possèdent chacune des propriétés propres et souvent très différentes.

- Ces derniers temps, de très nombreuses saponines ont été extraites de plantes très diverses et il semble que dans les derniers travaux de phytothérapie, l'action thérapeutique des plantes telles que l'Aesculus ou le Cynara soit en fait celle des Saponines qu'elles contiennent.

Cette diversité, jointe à la difficulté d'obtenir un produit pur, explique les résultats décevants obtenus jusqu'à maintenant dans l'étude des saponines.

Il appartenait à Cerf de Mauny, d'isoler à partir de la résine du Gaïac, une saponine cristallisée, très pure, non hémolytique, à constantes physiques nettement déterminées qui a permis à L. Marceron une étude clinique plus poussée.

CHAPITRE II

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES SAPONINES

Propriétés physiques.

Corps cristallisés ou amorphes, de saveur amère, inodores, mais provoquant de violents étternuements lorsqu'on les respire.

Solubles dans l'alcool avec maximum pour l'alcool éthylique à 70°.

Solubles dans l'eau ; les solutions aqueuses ont la propriété connue depuis très longtemps de mousser fortement lorsqu'on les agite.

Dans les plantes où elles se trouvent les saponines sont en dissolution dans le suc cellulaire.

Insolubles dans l'éther, l'éther de pétrole, le chloroforme, le benzène.

Une des propriétés les plus intéressantes des solutions de saponine est l'abaissement de la tension superficielle qu'elles déterminent.

Les expériences faites en se servant du viscosimètre de Hess ont donné les résultats suivants, concrétisés dans le tableau ci-dessous.

**Mesures viscosimétriques comparées des sérums saponinés
à 1/1000.**

Sérum sanguin de viscosité 2,22 ramené à 1,760 par addition de 40 cc. d'eau distillée à 60 cc. de sérum. Mesures faites à 18°.

			Indice d'abaissement de la viscosité
Sérum saponiné de Sapindus 1/1000	1,63	Hydrolyse en 1 mois	13 %
Sérum saponiné marron d'Inde 1/1000	1,65	Hydrolyse en 9 jours	11 %
Sérum saponiné Salsepareille 1/1000	1,60	Hydrolyse en 9 jours	16 %
Sérum saponiné Polygala 1/1000	1,65	Hydrolyse en 6 jours	11 %
Sérum saponiné de Gaïac 1/1000	1,56	Hydrolyse en 24 heures	20 %

Propriétés chimiques.

Les Saponines sont des glucosides difficilement obtenus à l'état pur.

Ce sont des composés ternaires renfermant du carbone, de l'hydrogène, de l'oxygène, mais jamais d'azote ni de soufre.

Leur hydrolyse est facile surtout en milieu acide et il y a dédoublement en sapogénine et en un ou deux « oses ».

Elles émulsionnent les graisses mais ne les saponifient pas.

Avec le cholestérol les saponines forment des

composés d'addition solides. Cette propriété est à la base de la technique du dosage pondéral du cholestérol par la méthode de Windhaus où l'on pèse le complexe cholestérol-digitonine (Saponine de la digitale).

On les étudie généralement en examinant les saponines issues de leur hydrolyse.

Il existe une réaction de caractérisation des saponines dite réaction de Niéthammer : traitées par SOH^2 elles se dissolvent en donnant une coloration jaune.

Pour le dosage des saponines les principes des méthodes sont les suivants :

- 1^o pesée de la sapogénine ;
- 2^o recherche de l'indice mousse ;
- 3^o la recherche du pouvoir hémolytique ;
- 4^o la recherche de l'indice poisson : (quantité minima de saponine qui, dans 100 cc. d'eau détermine la mort du poisson).

Propriétés biologiques et physiologiques.

Une des premières propriétés qui furent reconnues aux saponines est leur action hémolysante.

Les sucres, les narcotiques arrêtent ou diminuent cette action. Le mécanisme de cette hémolyse par la saponine est le même que celui de l'hémolyse par hypotonie : il y a gonflement, puis éclatement des hématies.

Il n'y a pas de rapport entre le pouvoir hémoly-

tique et l'abaissement de la viscosité, c'est ainsi que la saponine du Gaïac qui a un pouvoir hémolytique nul est celle qui a un pour mille abaisse le plus la viscosité du sérum de 1,76 à 1,56 dans l'expérience dont les résultats sont dans le tableau ci-dessus.

En dehors de cette action sur la perméabilité des hématies les saponines exercent une action sur la perméabilité des muqueuses du tube digestif et Wasichy découvre que les saponines augmentent considérablement l'action de certains médicaments tels que la strophantine et la digitoxine. En 1939, Rathery montre que l'administration simultanée de saponine et d'insuline rend cette dernière active par voie buccale.

Déjà Kofler et Fischer avaient montré en 1928^{*} que le sulfate de magnésie pris isolément ne provoque aucune narcose, à l'inverse de ce qui se passe si l'on administre en même temps de la saponine.

Il n'est pas jusqu'à la perméabilité cutanée qui ne soit influencée par les saponines qui attaquent l'équilibre cholestérol-lécithine des membranes cellulaires.

En 1937, Frey montre le rôle joué par les saponines dans le cycle menstruel, montrant qu'il est possible d'inhiber de façon prolongée le cycle œstral de la souris par l'administration de saponine (du Gaïac). On observe habituellement une accentuation de l'œstrus au début des injections de saponine.

Il ne s'agirait pas d'une action directe de la saponine sur l'hormone folliculaire car l'œstrus peut être provoqué aussi bien chez des souris infantiles que

chez des souris castrées si on injecte simultanément saponine et hormone folliculaire.

Les deux phénomènes observés paraissent s'expliquer par une modification du métabolisme du cholestérol caractérisé par une augmentation initiale puis par une diminution de cholestérolémie.

Sur la pression artérielle, les saponines ont une action hypotensive.

Enfin, en examinant de près les observations recueillis par L. Marceron, on observe une action très nette sur les états congestifs des voies biliaires.

Il reste à parler du comportement des saponines vis-à-vis de la cholestérolémie ; c'est ce qui fera l'objet de l'étude expérimentale qui va suivre ; auparavant, il reste à dire quelques mots sur les propriétés particulières de la saponine du Gaïac.

Propriétés particulières à la saponine du Gaïac.

Corps jaune chamois cristallisant dans l'alcool butylique normal.

Son point de fusion au bloc de Maquenne est de 270° avec décomposition partielle.

Dans l'eau il se forme une solution colloïdale assez lente à se faire.

Soluble dans les alcools, le dioxane, le diéthylène glycol, l'éther éthylique du diéthylène glycol, mais l'addition d'eau à ces deux solutions reprécipite la saponine.

Insoluble dans l'acétone, le chloroforme, l'éther, l'acétate d'éthyle, le benzène, les carbures aliphatiques.

Elle s'hydrolyse notablement en solution aqueuse après 24 heures.

Dans CLH à 10 % l'hydrolyse est notable après 5-6 heures.

Au point de vue physiologique elle se distingue des autres saponines, par l'absence de tout pouvoir hémolytique, propriété qu'elle partage avec la saponine au Garou.

CHAPITRE III

ETUDE EXPÉRIMENTALE de l'élimination du cholestérol sous l'influence de la saponine du Gaïac.

Toute la partie physico-chimique de l'expérimentation a été faite sous la direction et dans le laboratoire de Cerf de Mauny à la Faculté des Sciences.

Expérimentation « in vitro ».

Nous avons saturé un mélange de sérums sanguins avec de la cholestérine à la température de 22° à laquelle nous avons effectué toutes nos expériences, puis nous y avons dissous, en différents essais, des saponines diverses au taux de 1 pour 1.000.

Cette addition nous a permis de dissoudre une nouvelle quantité de cholestérol, variable avec la nature de la saponine ajoutée.

Nous résumons les résultats dans le tableau ci-joint :

Saponine de	Index hémolytique	Accroissement de la solubilité en grammes pour 1.000
Sapindus	1/2.500	0,61
Garou	néant	0,66
Gaiac	néant	1,17
Polygala	1/700	1,29
Salsepareille	1/7.000	1,45
Bardane	1/50	1,95
Quillaya	1/12.500	2,06

On peut constater à l'étude de ce tableau que l'index hémolytique des saponines n'a aucun rapport avec la solubilité de la cholestérine dans le sérum sanguin, ainsi qu'il a été signalé dans les propriétés des saponines.

Expérimentation sur l'animal.

Nous avons fait sur des lapins des expériences qui ont montré une action parallèle, *in vivo*.

Ces animaux ont absorbé régulièrement dans leur nourriture du cholestérol de façon à ce qu'une hypercholestérolémie s'ensuive. Ceux d'entre eux qui furent ensuite soumis à une cure de saponine du Gaiac en injections intraveineuses sont revenus beaucoup plus rapidement à leur équilibre normal que ceux qui n'avaient pas reçu de saponine.

Ces expériences montraient l'influence favorisante de la saponine du Gaiac sur l'élimination du cholestérol sanguin.

Expérimentation humaine.

Les premiers essais faits à l'Institut Alfred Fournier portaient sur des malades de consultation externe soumis à de grandes sautes de régime et ne recevant la saponine que deux fois par semaine.

Si dans l'ensemble il y eut abaissement du taux de cholestérol sanguin, nous nous trouvâmes fréquemment devant des renseignements si contradictoires que nous résolûmes de ne prendre en expérience que des malades hospitalisés dans le service annexe de Saint-Lazare à l'Hôpital Sainte-Anne, recevant régulièrement et quotidiennement par voie buccale ou intraveineuse un taux fixe de saponine de l'ordre de 0,10 à 0,20 par jour.

De plus, nous n'avons pris en considération au cours de l'expérimentation que la mesure du pouvoir cholestérolitique.

Pouvoir cholestérolitique.

En 1928, Loeper et ses élèves, Lemaire en particulier étudiant les syndromes dans lesquels la cholestérine est à la base des « diathèses précipitantes » soulignent l'importance des phénomènes de précipitation et de rétention tissulaire de cholestérine.

Ils furent amenés à chercher une méthode qui serait d'un meilleur secours que le simple dosage de

la cholestérine du sérum qui ne renseigne pas sur la cholestérine précipitée dans les tissus.

De leurs travaux, il ressort que la simple mesure du taux de la cholestérolémie ne fournit pas l'explication de certains faits chimiques, qui, par contre sont éclairés par la détermination du pouvoir précipitant ou solvant du sérum sanguin vis-à-vis de la cholestérine (pouvoir dit cholestérolitique).

Technique. — Le sang est prélevé par ponction veineuse (20 cm³ environ).

Le sérum bien décanté est partagé en deux portions de 3 à 5 cm³. Dans l'une des portions on pratique un dosage de cholestérol.

L'autre portion est mise dans un tube stérile avec 0 gr. 02 de cholestérine pure cristallisée pulvérisée par centimètre cube de sérum (soit 6 cgr. pour 3 cc. de sérum et 10 cgr. pour 5 cc.). Ce sérum additionné de cholestérine est mis à l'étuve entre + 38° et + 40° pendant quarante-huit et soixante-douze heures en ayant soin d'agiter le tube une ou deux fois par jour. Après le séjour à l'étuve, le mélange est soigneusement filtré et la cholestérine est à nouveau dosée comme précédemment.

C'est la comparaison des deux taux de cholestérine de la portion 1 et 2 qui va permettre de déterminer le pouvoir cholestérolitique de ce sérum.

Soit a la concentration initiale c'est le cholestérol total.

Soit b la concentration après addition de cholestérol et séjour à l'étuve ; c'est le cholestérol saturant

total. Le pouvoir cholestérolytique est donné par l'expression :

$$P C = \frac{b - a}{a}$$

Le pouvoir cholestérolytique est-il positif ; le sérum a un pouvoir solvant et mis en contact avec de la cholestérine libre, il est capable d'en dissoudre. Si au contraire, le pouvoir cholestérolytique est négatif, le sérum a un pouvoir précipitant et au contact de la cholestérine libre, il précipitera sa propre cholestérine qu'il tient en dissolution.

Ainsi on peut voir que deux sujets ayant un même taux de cholestérol sanguin peuvent être classés différemment, lorsque l'on détermine le pouvoir cholestérolytique de leur sérum. L'avenir du sujet qui avec un même taux de cholestérol présentera un pouvoir cholestérolytique négatif sera moins favorable que celui dont le pouvoir cholestérolytique sera positif.

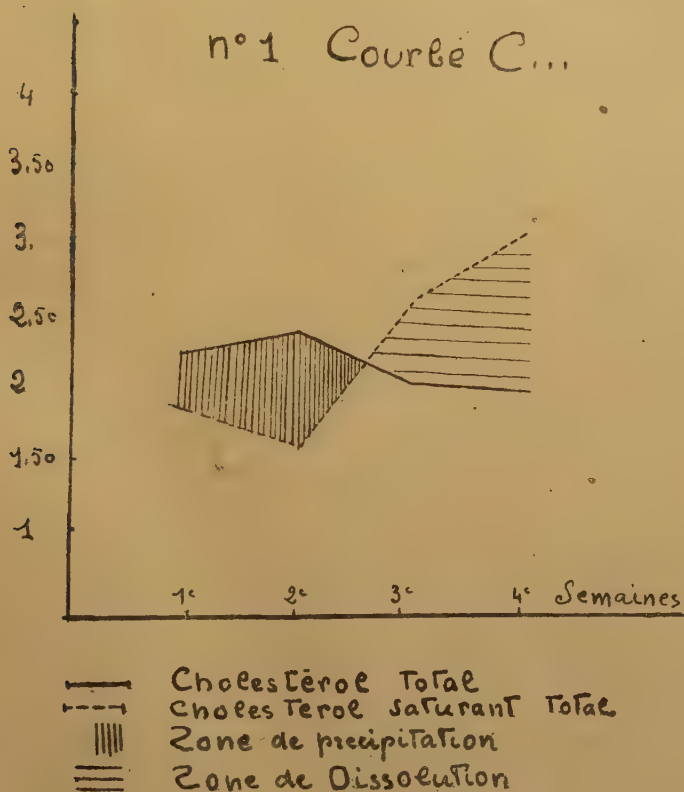
C'est en appliquant ces données que nous avons fait notre expérimentation sur des malades hospitalisés soumis à un régime alimentaire, très régulier. Les sujets que nous avons examinés présentaient pour la plupart, à l'état initial, un sérum sanguin précipitant.

Quelques-uns d'entre eux ont reçu la saponine intraveineuse à raison de 0 gr. 10 par jour.

Les autres ont absorbé quotidiennement deux cents gouttes de solution alcoolique de saponine à 4% soit 0 gr. 16.

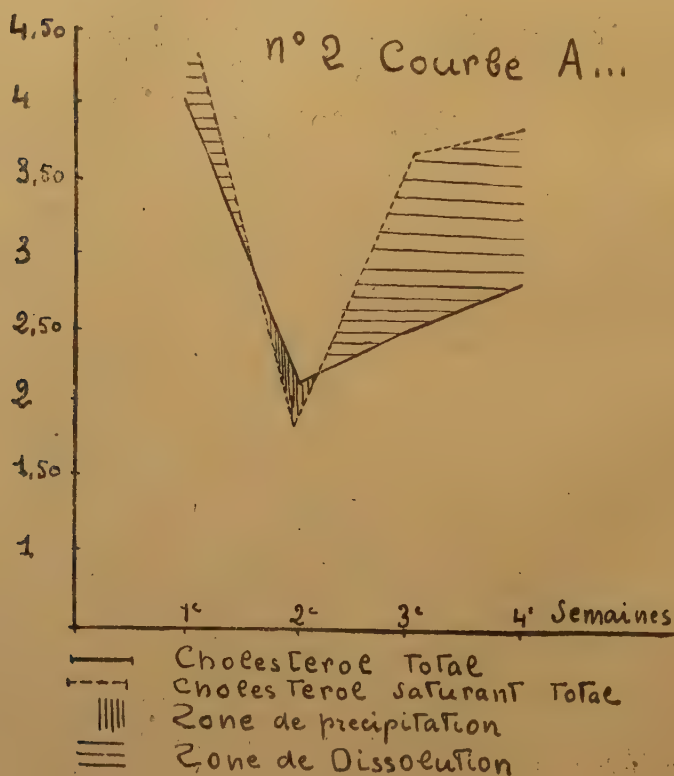
La méthode de dosage employée a toujours été la pesée du précipité fourni par la digitonine à partir de l'extrait acétonique du sérum sanguin obtenu avec l'extraction de Kumagawa.

Nous avons rassemblé les résultats obtenus dans des courbes dont les trois plus caractéristiques sont les suivantes :



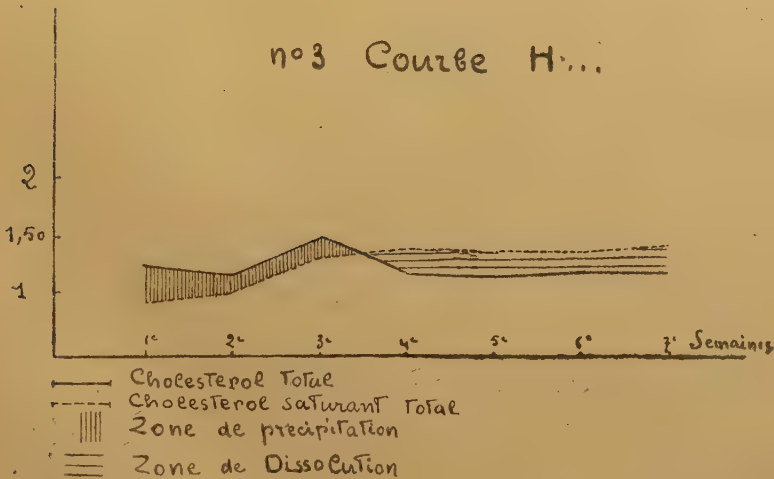
INTERPRÉTATION

1^{er} type. Courbe C. — Le début s'est fait avec un sérum nettement précipitant; il s'est maintenu dans cette attitude en s'accroissant même pendant toute la première partie de l'expérience, puis brusquement le signe du P. C. s'est inversé et est devenu franchement et largement positif: il est à noter que le cholestérol total est pratiquement resté au même taux, ce fait justifiant l'impossibilité dans laquelle nous avons été de nous servir dans nos expériences de ce seul renseignement.



2^e type. Courbe A. — Le début s'est fait avec un sérum faiblement solvant au deuxième prélèvement le sérum était précipitant ; à la fin de l'expérience il était très largement solvant, malgré une réascension progressive du taux du cholestérol total.

L'intérêt de cette courbe tient essentiellement dans cette sorte de plongée observée au deuxième septenaire avec apparition d'un pouvoir précipitant temporaire : ce phénomène légèrement ébauché dans la courbe A... est d'une observation courante et manifeste en quelque sorte la « mobilisation » du cholestérol sous l'action de la saponine : nous ne donnons d'ailleurs aucune explication du fait.



3^e type. Courbe H. — Le début en zone précipitante avec un chiffre de cholestérol total bas : la mobilisation du cholestérol semble ébauchée par une augmentation du cholestérol total : puis c'est le passage dans la zone solvante : peu précipitant au début de l'expérience il est peu solvant

à la fin : néanmoins ce P. C. positif se maintient très net pendant plusieurs semaines avec une remarquable constance.

Nous remarquons toujours ce fait capital : le sérum sanguin qui, au début des expériences était soit saturé de cholestérol devient toujours solvant au bout d'un certain temps.

CHAPITRE IV

ÉTUDE CLINIQUE

Les observations qui suivent ont été prises dans le Service de L. Marceron tant à l'Institut Alfred Fournier qu'à l'Annexe de Saint-Lazare à l'Hôpital Sainte-Anne.

La saponine a été employée sous les trois formes suivantes :

1^o Solution huileuse à 2 ‰ dans l'huile d'olive ou de soja pour injections sous-cutanées et intramusculaires ; ces injections sont indolores.

La dose normale est de 16 cc. par jour, soit 5 mgr. de saponine. Cette solution étant donné sa faible teneur n'a pas servi à l'expérimentation, mais obtint des résultats indéniables sur les arthritiques du dispensaire par une action prolongée ;

2^o Solution alcoolique pour injections intraveineuses en solution éthylique à 1 ‰ à étendre de 5 fois son volume de sérum glucosé isotonique au moment de l'emploi, ceci pour obvier à la crampe douloureuse qui peut se produire et surtout éviter la sclérose veineuse.

La dose est de 5 cc. soit 50 mgr. de saponine à pousser très lentement ;

3^o Solution alcoolique pour la voie digestive, la saponine traversant facilement la muqueuse gastrique. La solution est de 4 % dans l'alcool : la dose journalière est de LX gouttes soit 40 mgr.

Pour chacune de ces trois formes nous avons choisi deux observations.

OBSERVATION N^o 1.

Marie-Louise L..., 57 ans, se présente au dispensaire le 30 novembre 1935, pour des phénomènes douloureux des membres inférieurs, donnant l'impression de douleurs en éclair, malgré que le B.-W. fut négatif et les réflexes patellaires et achilléens normaux : il existe un peu de myosis et des réflexes pupillaires un peu paresseux, l'urée sanguine est à 0 gr. 30.

La malade a été mariée deux fois, son premier mari décédé à 50 ans « spécifique » aurait dit le médecin des morts (*sic*). Son deuxième mari aurait eu de l'iritis et fut traité au cyanure par le Professeur Terrien.

Devant ces soupçons et à tout hasard, il est établi un traitement spécifique ; le Bivatol essayé tout d'abord, détermine dès la 1^{re} piqûre un état de grippal qui se reproduit à la 2^e et à la 3^e obligeant à l'abandon. La malade est mise au Sulfar, 12 injections de 0,06 à 0,42 totalisant 4 gr. 50 : les douleurs persistent et prennent un type plus nettement articulaire : la malade a la démarche difficile. Dans un but antisypilitique elle est mise aux injections intramusculaires de la solution huileuse de saponine à 2‰ à la date du 16 mai 1936. Dès la première série qui

répartie en 12 injections totalise 50 cc. soit 0 gr. 10 de saponine, la malade a retrouvé l'usage de ses membres. Une deuxième série de 55 cc. nous amène au 11 novembre 1936 et la malade déclare en fin de série que ses jambes sont « divines » comparées à ce qu'elles étaient.

A partir de ce moment, la malade ne revient que lorsqu'elle sent ses douleurs réapparaître et constate que ses douleurs cessent dès le début du traitement. Elle fut ainsi suivie jusqu'au 5 juillet 1939 : à cette date le B.-W. était toujours négatif et l'urée à 0,38.

OBSERVATION N° 2.

M... Frieda, 55 ans, consulte le 4 novembre 1933 pour ulcères de la jambe circinés faisant penser à une syphilis tertiaire ; malgré un B.-W. négatif elle est mise au traitement bismuthique.

Dans ses antécédents on trouve, un enfant décédé à 27 mois, deux enfants bien portants, pas de fausse couche, aucun anamnétique de syphilis ; mari décédé d'une congestion cérébrale. Elle est traitée au bismuth jusqu'en juillet 1935 et renonce au traitement qui ne lui apportait aucun soulagement pour son ulcère, et n'empêche pas l'apparition de douleurs rhumatoïdes très vives au genou et aux hanches. Elle revient au dispensaire le 1^{er} février 1936 avec une ulcération plus large et percluse de rhumatismes.

Elle est mise à la solution huileuse de saponine de Gaïac la première série de 65 cc. amène la diminution considérable de l'ulcère de jambe et des rhumatismes.

La deuxième série de 50 cc. cicatrise complètement l'ulcère et fait disparaître complètement les douleurs ; la malade déclare « courir comme une fille de vingt ans ».

Elle abandonne tout traitement du 12 septembre 1936 au 25 avril 1937. A ce moment, réapparition d'une douleur tibio-tarsienne gauche avec léger œdème périmalloélaire. On lui fait un traitement « accéléré » de 14 injections échelonnées de 4 à 10 cc. par séance et totalisant 115 cc. Disparition de la douleur et de la périarthrite.

OBSERVATION N° 3.

Georges T... 55 ans. Traité pour une syphilis ancienne avec un Wassermann alternant présente des phénomènes arthralgiques surtout localisés au genou gauche sans hydarthrose : il reçoit dans le but de négativer le Wassermann (ce qui ne fut pas obtenu) des injections intraveineuses bihebdomadaires de 5 cc. de la solution de saponine à 1 % après 10 injections, repos d'un mois, puis nouvelle série semblable : le chiffre total de saponine injecté fut donc de 1 gr. On obtint la sédation complète du phénomène douloureux. A noter accessoirement, un amaigrissement notable avec amélioration de l'état général de ce malade obèse.

OBSERVATION N° 4.

Eléonore B... 32 ans, traitée autrefois pour gomme frontale par traitements antispécifiques classiques conservant un Wassermann positif est mise à la saponine de Gaïac intraveineuse. La réduction du Wassermann est obtenue dès la fin de la deuxième série de 10 injections de 5 cc. et s'est maintenue depuis.

La malade abandonna son traitement un an pour des phénomènes douloureux hépatiques, apparaissant par poussées et sans réactiver le B.-W. Le traitement saponiné fut repris et dès le milieu de la 1^{re} série les phénomènes

hépatiques disparurent en même temps qu'un petit élément de xanthélasma apparu à l'angle interne de l'œil droit.

OBSERVATION N° 5.

Germaine M... présentant des phénomènes d'arthrite chronique caractérisés surtout par de la raideur et de la douleur des petites articulations de la main, lui rendant son travail de couturière impossible. Il lui fut conseillé en dehors de toute hypothèse syphilitique de prendre *per os* de la saponine de Gaïc par cures de 8 jours à raison de L gouttes par jour, séparés par des repos de même longueur.

Au bout de deux mois l'ouvrière pouvait reprendre son travail.

OBSERVATION N° 6.

Henri B... 38 ans, atteint d'une sciatique datant de trois mois sur laquelle les médications soufrées et iodées par voies buccale et intramusculaire furent sans effet et mis à la saponine buccale LXXX gouttes par jour, traitement continu. Dès la 3^e semaine, atténuation nette des phénomènes douloureux et au bout d'un mois le malade immobilisé au lit sortait de son appartement.

CONCLUSIONS

Le bois de Gaïac sous forme de décocté fut utilisé comme médicament antisypilitique dès l'introduction de la grande vérole en Europe et dès le début les auteurs constatèrent une action antiarthralgique et cholagogue.

Ce produit étant tombé en désuétude, l'étude en a été reprise cliniquement par L. Marceron et chimiquement par Cerf de Mauny qui en isola une saponine.

Ces auteurs ont démontré que ce corps, anomalie parmi les saponines, se révélait non hémolytique : il était néanmoins muni d'un très fort pouvoir fluidifiant et s'est révélé le vecteur des propriétés thérapeutiques du bois de Gaïac.

Les mêmes ont pensé rechercher le témoignage du pouvoir antiarthritique dans les modifications du métabolisme du cholestérol sous l'action de cette saponine.

Sous leur inspiration nous avons repris ces recherches et nous en sommes arrivés aux conclusions suivantes :

1^o *in vitro*, la saponine du Gaïac augmente le pouvoir solubilisant d'un sérum vis-à-vis du cholestérol ;

2^o chez le lapin au sérum hypercholestérolisé par un régime approprié, le retour à la normale se fait plus rapidement chez les animaux traités par la saponine du Gaïac ;

3^o enfin, chez l'homme l'étude des variations du pouvoir cholestérolitique sous l'influence de la saponine a démontré que celle-ci amenait les sérums précipitants ou faiblement solvants dans la zone de solubilisation franche.

Vu : le Président de la thèse,
M. GOUGEROT.

Vu : le Doyen,
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

1519. HUTTEN (Ulric de). — La Maladie française et sur les propriétés du bois de Gaïac, traduit du latin par Dr Poitou. Lyon, imprimerie Louis Perrin, 1865, MDCCCLXV.
1530. FRACASTOR (Girolamo). — Syphilis ou Mal vénérien, poème latin avec traduction et notes, édité à Paris, chez Jacques-François Quillau en 1753, MDCCLIII.
1579. FERNEL (Jean). — Le meilleur traitement du Mal vénérien, traduction, préface et notes, par Dr Le Pileur. Paris, G. Masson, éditeur, 1879.
1923. ROSHEM (J.). — Le Gaïac spécifique de la goutte. *Paris médical*, n° 18, p. 383-86.
1924. BAYER et GAISBÖCK. — Saponine et Cholestérine. *Wien Medical Wochenschrift*, n° 31, 1924.
1928. KOFLER. — Stimulation de l'absorption intestinale par les Saponines. *Etschland : Arztebl.* 7. 313, 1^{er} nov. 1928.
1928. KOFLER. — Nercose par Mg déterminée par l'absorption desaponine et So mg. *Arch. : für exp. path. et pharm.*, 1928, 130 p., 319-22.
1929. KOFLER. — Propriétés chimiques et biologiques des saponines. *Innsbrück*, 24 déc. 1928, *Protoplasma*, 7, p. 106, 28 juin 1929.
1929. KOFLER et FISCHER (R.). — Recherches comparatives sur l'action de résorption de diverses saponines et in-

- fluence de la cholestérine. *Arch. dép. path. et pharm.*, 141 p., 105-15, 1929.
1929. FRITZ et BRUGEL (S.). — Potentialisation par la saponine de l'action de la digitoxine de la stropérintine et de l'insuline. *Wien Klinischer Wochenschrift*, 39 p., 818-19.
1935. DE LAVERGNE et KISSEL. — Hémolyse par la saponine et cholestérogenèse. *C.R. Société de Biologie*, t. CXVIII, 1935, p. 1553-54.
1936. STARKENSTEIN et HENDRYELS. — Rôle du cholestérol dans la perméabilité et la résorption. *Arch. für exp. path. et pharm.*, 182, p. 664-67, 1936.
- STARKENSTEIN et WEDEN. — Action de la mobilisation du cholestérol par la saponine, son effet favorisant l'action des hypnotiques. *Arch. für exp. path. et pharm.*, 182 p., 715-19, 1936.
1936. ASTRUC et GIROUX. — Saponines en pharmacie. *Bull. Soc. pharm.*, 43 p., 648-55.
1936. WEITZEL. — Importance des saponines dans la thérapeutique et la nutrition. *Méd. Welt.*, 10 p., 894-96, 6 juin 1936.
1937. MARCERON et CERF DE MAUNY. — Etude *in vitro* du pouvoir hémolytique de quelques saponines et de leur action sur la viscosité sanguine. *C. R. Société de Biologie*, CXXV, p. 349-50.
1938. MARCERON. — Saponine et viscosité du sang. *Journal Méd. de Paris*, 57 p., 495-96, juin 1937.
- FREY. — Influence de la saponine sur le cycle sexuel. *Münchener Medizin : Wochenschrift*, 84, p. 1009, 1937.
1937. CERF DE MAUNY. — Etude *in vitro* de la solubilité de la cholestérine dans le sérum sanguin saponiné. *C. R. Société de Biologie*, CXXVIII, p. 272-73.

1938. FREY et ACKERMANN. — Action des saponines sur hormones sexuelles mâles. *Arch. für exp. path. et pharm.*, 188 p., 538-47, 1938.

FREY et ACKERMANN. — Action saponine du Gaïac sur hormones mâles. *Arch. für exp. path. et pharm.*, 188 p., 593-97 1938.

FREY. — Action des saponosides sur la croissance des sarcomes du rat. *Arch. für exp. path. et pharm.*, 188 p., 601-04, 1938.

CHARPY. — Cholestérol et saponine dans cancer. *Sang.*, 12 p., 909-10, 1938.

VAN OS. — Acides biliaires, stérols, saponines neutres, poisons cardiaques, hormones et vitamines ; leurs liens de parenté chimique. *J. pharm. chimique*, 28, 115 et 160, 1938.

1939. GUICHARD (Raoul). — Etudes pharmacologiques des saponines, thèse 90973, n° 1325. Faculté de Médecine de Paris.

DODEL, DASTUGNE, VILLEDIEU (Mlle). — Etudes physiologiques de quelques saponines. *Clermont médical*, 50 p., 17.

DODEL, DASTUGNE, VILLEDIEU (Mlle). — Etude pharmacodynamique de la Saponine de Dumoria et de quelques autres sur organes isolés. *C. R. Soc. de Biologie*, 1939, *Bulletins sciences pharmacologiques*, 1939, 46 p., 401-07 ; *Clermont médical*, 63 p., 11, 1939.

DASTUGNE, VILLEDIEU (Mlle). — Saponines et perméabilité. *Bulletin Docteurs en pharmacie*, 1939.

VILLEDIEU (Mlle). — Contribution expérimentale à l'étude physiologique des saponines, notamment celle de Dumoria Heckeli. Thèse de Doctorat en pharmacie. Toulouse, 12 juillet 1939.

RATHERY, DEROT DE TRAVERSE. — Hypoglycémie consécutive à l'absorption digestive de l'insuline. *C. R.*

Académie des Sciences, 30 janv. 1939, 208 p.,
385-87.

1940. MARCERON et BASSET (André). — Ethmoïdite gangréneuse sur syphilis. *Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, p. 434, 1940.

MARCERON. — Une syphilide « Renaissance » traitée par la saponine du Gaïac. *Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, p. 40, 1940.

MARCERON. — La saponine du gaïac. *Paris médical*, vol. CXXV, p. 155.

1942. DEGOS. — Le Wassermann irréductible. *Archives hospitalières*, 14^e année, janvier 1942.

1943. MARCERON, CÉRÉ DE MAUNY, CLOSTRE. — La saponine du gaïac et son action sur la cholestérolémie. *Société de Médecine de Paris*, 23 décembre 1943.
-

